

(19) DANMARK



Patent- og
Varemærkestyrelsen

(10) DK/EP 1658054 T3

(12) Oversættelse af
europæisk patentskrift

(51) Int.Cl.⁸: **A 61 K 9/20 (2006.01)** **A 61 K 31/485 (2006.01)** **A 61 K 31/515 (2006.01)**
A 61 K 31/5513 (2006.01)

(45) Oversættelsen bekendtgjort den: **2007-10-01**

(80) Dato for Den Europæiske Patentmyndigheds
bekendtgørelse om meddelelse af patentet: **2007-06-27**

(86) Europæisk ansøgning nr.: **04763833.3**

(86) Europæisk indleveringsdag: **2004-08-05**

(87) Den europæiske ansøgnings publiceringsdag: **2006-05-24**

(86) International ansøgning nr.: **EP2004008792**

(87) Internationalt publikationsnr.: **WO2005016313**

(30) Prioritet: **2003-08-06 DE 10336400** **2003-12-24 DE 10361596** **2004-04-22 DE 102004020220**
2004-07-01 DE 102004032051

(84) Designerede stater: **AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR**

(73) Patenthaver: **Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Tyskland**

(72) Opfinder: **BARTHOLOMÄUS, Johannes, Burghöhenweg 5, 52080 Aachen, Tyskland**
KUGELMANN, Heinrich, Blücherplatz 7, 52068 Aachen, Tyskland
ARKENAU-MARIC, Elisabeth, Dr., Stadtwaldgürtel 50, 50931 Köln, Tyskland

(74) Fuldmægtig i Danmark: **Internationalt Patent-Bureau A/S, Rigensgade 11, 1316 København K, Danmark**

(54) Benævnelse: **Indgivelsesform, som er sikret mod misbrug**

(56) Fremdragne publikationer:
US-A1- 2003 124 185
US-A1- 2003 068 392

Den foreliggende opfindelse angår en indgivelsesform, som er sikret mod misbrug, og som er termoformet ved ekstrudering uden misfarvning, indeholdende foruden et eller flere aktive stoffer med misbrugspotentiale (A) samt evt. fysiologisk acceptable hjælpestoffer (B) mindst én syntetisk eller naturlig polymer (C) og evt. mindst én voks (D), hvor bestanddelen (C) samt den eventuelt tilstedeværende bestanddel (D) har en brudstyrke på mindst 500 N, samt en fremgangsmåde til fremstilling af indgivelsesformen ifølge opfindelsen.

Et stort antal farmaceutiske aktive stoffer har foruden en udmærket aktivitet på deres pågældende anvendelsesområde også et misbrugspotentiale, dvs. de kan anvendes af en misbruger for at frembringe virkninger, som ikke svarer til den tiltænkte hensigt. Således bliver eksempelvis opiater, som udviser en glimrende aktivitet ved bekæmpelsen af stærke til meget stærke smertter, ofte anvendt af misbrugere til at frembringe ruslignende, euforiserende tilstande.

For at muliggøre misbrug bliver de pågældende indgivelsesformer, såsom tabletter eller kapsler, findelt, f.eks. stødt i en morter, af misbrugeren, og det aktive stof fra det således tilvejebragte pulver ekstraheres ved hjælp af en fortrinsvis vandig væske, og den resulterende opløsning, evt. efter filtrering gennem vat eller cellulose, indgives parenteralt, især intravenøst. Ved denne indgivelsesmåde sker der i sammenligning med oral anvendelse ved misbrug en yderligere forhøjet tilførsel af det aktive stof med det resultat, som misbrugeren ønsker, nemlig et kick. Dette kick opnås også, hvis den pulveriserede indgivelsesform anvendes nasalt, dvs. bliver sniffet. Da orale depotindgivelsesformer, som indeholder aktive stoffer med misbrugspotentiale, sædvanligvis ikke selv ved oral indtagelse af store mængder ved misbrug fører til det af misbrugeren ønskede kick, bliver disse også findelt og ekstraheret til misbrug.

For at forhindre misbruget er det i US-A- 4,070,494 foreslået at tilsætte et kvældbart middel til indgivelsesformen. Dette kvælder op ved tilsætning af vand til ekstraktion af det aktive stof og bevirket, at det filtrat, der er separeret fra gelen, kun indeholder en lille mængde aktivt stof.

En tilsvarende tilgang til at forhindre parenteralt misbrug ligger også til grund for den i WO 95/20947 beskrevne flerlagstablet, som omfatter det akti-

ve stof med misbrugspotentiale og mindst én geldanner hver for sig adskilt i forskellige lag.

En yderligere tilgang til at forhindre parenteralt misbrug beskrives i WO 03/015531 A2. Her beskrives der en indgivelsesform indeholdende et analgetisk opioid og et farvestof som aversivt middel. Den farve, som friges ved utilstedelig manipulation af indgivelsesformen, skal afholde misbruger fra at anvende denne manipulerede indgivelsesform.

En yderligere kendt mulighed for at vanskeliggøre misbruget består i at tilsætte antagonister mod de aktive stoffer til indgivelsesformen, f.eks. nalonxon eller naltexon i tilfælde af opioider, eller forbindelser, som fører til fysiologiske afværgereaktioner, såsom f.eks. Radix Ipecacuanha = brækrod.

Da det imidlertid som tidligere i de fleste tilfælde er nødvendigt for misbruget at pulverisere indgivelsesformerne med et aktivt stof, der er egnet til misbruget, har den foreliggende opfindelse til opgave at vanskeliggøre eller forhindre den pulverisering af indgivelsesformen, der går forud for misbruget, med de midler, som sædvanligvis står til rådighed for en potentiel misbruger, og således at tilvejebringe en fast indgivelsesform for aktive stoffer med misbrugspotentiale, hvilken ved korrekt anvendelse garanterer den ønskede terapeutiske virkning, men fra hvilken de aktive stoffer ikke ved en simpel pulverisering kan bringes på en form, der er egnet til misbrug.

Denne opgave blev løst ved tilvejebringelsen af indgivelsesformen ifølge opfindelsen sikret mod misbrug, hvilken er termoformet ved ekstrudering uden misfarvning, og som foruden et eller flere aktive stoffer med misbrugspotentiale (A) indeholder mindst én syntetisk eller naturlig polymer (C) og evt. mindst én voks (D), hvor bestanddelen (C) og den eventuelt tilstedevarrende bestanddel (D) hver især har en brudstyrke på mindst 500 N.

Ved at anvende polymerer med den angivne minimumsbrudstyrke (målt som angivet i ansøgningen), fortrinsvis i sådanne mængder, at også indgivelsesformen har en sådan minimumsbrudstyrke på mindst 500 N, er det lykkes at forhindre en pulverisering af indgivelsesformen med sædvanlige midler og dermed at vanskeliggøre eller hindre det misbrug, der er knyttet dertil, betydeligt.

Uden en tilstrækkelig findeling er en parenteral, især intravenøs, risikofri anvendelse nemlig ikke mulig, eller ekstraktionen af det aktive stof derfra va-

rer for længe for misbruger, eller der sker ikke noget kick ved en oral indtagelse ved misbrug, da der ikke sker nogen spontan frigivelse.

Ved en findeling forstås ifølge opfindelsen pulveriseringen af indgivelsesformen med sædvanlige midler, som sædvanligvis står til rådighed for en misbruger, såsom f.eks. en morter og støder, en hammer, en kølle eller andre anvendelige midler til pulverisering under kraftpåvirkning.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen er derfor egnet til forhindring af det parenterale, nasale og/eller orale misbrug af aktive stoffer, fortrinsvis farmaceutiske aktive stoffer, med misbrugspotentiale.

10 Farmaceutiske aktive stoffer med misbrugspotentiale er lige så kendte af fagmanden som de mængder af disse, der skal anvendes, og fremgangsmåderne til deres fremstilling, og kan foreligge som sådanne, i form af deres tilsvarende derivater, især ester eller ether, eller i hvert tilfælde i form af tilsvarende fysiologisk acceptable forbindelser, især i form af deres tilsvarende salte eller solvater, som racemater eller stereoisomerer i indgivelsesformen ifølge opfindelsen. Indgivelsesformen ifølge opfindelsen er også egnet til indgivelse af flere farmaceutiske aktive stoffer i én indgivelsesform. Fortrinsvis indeholder indgivelsesformen kun ét bestemt aktivt stof.

20 Indgivelsesformen er særligt egnet til at forhindre misbruget af i det mindste et farmaceutisk aktivt stof, som er valgt fra gruppen omfattende opioider, beroligende midler, fortrinsvis benzodiazepiner, barbiturater, stimulerende midler og yderligere rusmidler.

25 Indgivelsesformen ifølge opfindelsen er ganske særligt egnet til at forhindre misbruget af et opioid, et beroligende middel eller et andet rusmiddel, som er valgt fra gruppen omfattende N-{1-[2-(4-ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (alfentanil), 5,5-diallyl-barbitursyre (allobarbital), allylprodin, alphaprodin, 8-chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (alprazolam), 2-diethylaminopropiophenon (amfepramon), (\pm)- α -methylphenethylamin (amfetamin), 2-(α -methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (amfetaminil), 5-ethyl-5-isopentylbarbitursyre (amobarbital), anileridin, apocodein, 5,5-diethylbarbitursyre (barbital), benzylmorphin, bezitramid, 7-brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (bromazepam), 2-brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (brotizolam), 17-cyclopropylmethyl-4,5a-epoxy-7a[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-methoxy-

6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (buprenorphin), 5-butyl-5-ethylbarbitursyre (butobarbital), butorphanol, (7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)dimethylcarbamat (camazepam), (1 *S*,2*S*)-2-amino-1-phenyl-1-propanol (cathin/D-norpseudoephedrin), 7-chlor-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (chlordiazepoxid), 7-chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)dion (clobazam), 5-(2-chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (clonazepam), clonitanzen, 7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxylsyre (clorazepat), 5-(2-chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (clotiazepam), 10-chlor-11*b*-(2chlorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (cloxazolam), (-)-methyl-[3*β*-benzoyloxy-2*β*(1*aH*,5*aH*)tropancarboxylat] (kokain), 4,5*a*-epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6*a*-ol (kodein), 5-(1-cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursyre (cyclobarbital), cyclorphan, cyprenorphin, 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (delorazepam), desomorphin, dextromorramid, (+)-(1-benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (dextropropoxyphen), dezocin, diamprodol, diamorphon, 7-chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiatepin-2(3*H*)-on (diazepam), 4,5*a*-epoxy-3-methoxy-17-methyl-6*a*-morphinanol (dihydrocodein), 4,5*α*-epoxy-17-methyl-3,6*a*-morphinandiol (dihydromorphin), dimenoxedol, dimepheptanol, dimethylthiambuten, dioxaphetylbutyrat, dipipanon, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[c]chromen-1-ol (dronabinol), eptazocin, 8-chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (estazolam), ethoheptazin, ethylmethyliithiambuten, ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4 benzodiazepin-3-carboxylat](ethylloflazepat), 4,5*α*-epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6*α*-ol (ethylmorphin), etonitazen, 4,5*α*-epoxy-7*α*-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-ethenomorphinan-3-ol (etorphin), *N*-ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (fencamfamin), 7-[2-*α*-methylphenethylamino)ethyl]theophyllin)(fenetyllin), 3-(*α*-methylphenethylamino)propionitril (fenproporex), *N*-(1-phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (fentanyl), 7-chlor-5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (fludiazepam), 5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (flunitrazepam), 7-chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (flurazepam), 7-chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin(3*H*)-

on (halazepam), 10-brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxa-
zolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (haloxazolam), heroin, 4,5 α -epoxy-
3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (hydrocodon), 4,5 α -epoxy-3-hydroxy-
17-methyl-6-morphinanon (hydromorphon), hydroxypethidin, isomethadon,
5 hydroxymethylmorphinan, 11-chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-
4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)dion (ketazolam), 1-[4-(3-
hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl-1-propanon (ketobemidon), (3S,6S)-6-
dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (levacetylmethadol (LAAM)),
(-)-6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (levomethadon), (-)-17-
10 methyl-3-morphinanol (levorphanol), levophenacylmorphan, lofentanil, 6-(2-
chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethylen)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-
a][1,4] benzodiazepin-1(4H)-on (loprazolam), 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-
hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (lorazepam), 7-chlor-5-(2-chlorphe-
nyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (lormetazepam), 5-
15 (4-chlorphenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-
chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin (medazepam), N-
(3-chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (mefenorex), meperidin, 2-methyl-2-
propyltrimethylendicarbamat (meprobamat), meptazinol, metazocin, methyl-
morphin, N, α -dimethylphenethylamin (metamfetamin), (\pm)-6-dimethylamino-
20 4,4-diphenyl-3-heptanon (methadon), 2-methyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolinon
(methaqualon), methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat](methylphenidat), 5-
ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursyre (methylphenobarbital), 3,3-diethyl-5-
methyl-2,4-piperidindion (methyprylon), metopon, 8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-
1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (midazolam), 2-(benzhydryl-
25 sulfinyl)acetamid (modafinil), 4,5 α -epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol
(morphin), myrophin, (\pm)-trans-3-(1,1-dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetra-
hydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo [b, d]pyran-9(6 α H)-on (nabilon),
nalbuphen, nalorphin, narcein, nicomorphin, 1-methyl-7-nitro-5-phenyl-1H-
1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (nimetazepam), 7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzo-
30 diazepin-2(3H)-on (nitrazepam), 7-chlor-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-
2(3H)-on (nordazepam), norlevorphanol, 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-
hexanon (normethadon), normorphin, norpipanon, sterknet saft fra planterne
tilhørende arten Papaver somniferum (opium), 7-chlor-3-hydroxy-5-phenyl-
1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (oxazepam), (cis-trans)-10-chlor-2,3,7,11b-
35 tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4] benzodiazepin-6-(5H)-on

(oxazolam), 4,5 α -epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon
(oxycodon), oxymorphon, planter og plantedele fra planterne tilhørende arten
Papaver somniferum (inklusive underarten setigerum) (Papaver somniferum),
papaveretum, 2-imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (pemolin), 1,2,3,4,5,6-hexa-
5 hydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol
(pentazocin), 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)barbitursyre (pentobarbital), ethyl-(1-
methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (pethidin), phenadoxon, phenomor-
phan, phenazocin, phenoperidin, piminodin, pholcodein, 3-methyl-2-phenyl-
morpholin (phenmetrazin), 5-ethyl-5-phenylbarbitursyre (phenobarbital), α,α -
10 dimethylphenethylamin (phentermin), 7-chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1H-
1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (pinazepam), α -(2-piperidyl)benzhydrylalkohol
(piradrol), 1'-(3-cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid
(piritramid), 7-chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-
2(3H)-on (prazepam), profadol, proheptazin, promedol, properidin, propo-
15 xyphen, N-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, methyl{3-[
4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (remi-
fentanil), 5-sec-butyl-5-ethylbarbitursyre (secbutabarbital), 5-allyl-5-(1-
methylbutyl)barbitursyre (secobarbital), N-{4-methoxymethyl-1-[2-(2-
thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (sufentanil), 7-chlor-2-hydroxy-
20 methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (temazepam), 7-chlor-5-(1-
cyclohexenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (tetrazepam), ethyl-
(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (tilidin (cis og trans)),
tramadol, 8-chlor-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-
a][1,4]benzodiazepin (triazolam), 5-(1-methylbutyl)-5-vinylbarbitursyre (vi-
nylbital), (1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol, (1R,
2R, 4S)-2-[dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxy-
phenyl)cyclohexanol, (1 R, 2R)-3-(2-dimethylaminomethylcyclohexyl)phenol,
(1S, 2S)-3(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol, (2R, 3R)-1-
dimethylamino-3(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-
30 6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexan-1,3-diol, fortrinsvis
som racemat, 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)phenyl 2-(4-
isobutylphenyl)propionat, 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclo-
hexyl)phenyl 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propionat, 3-(2-dimethylamino-
methylcyclohex-1-enyl)phenyl 2-(4-isobutylphenyl)propionat, 3-(2-dimethyl-
35 aminomethylcyclohex-1-enyl)phenyl 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propionat,

(RR-SS)-2-acetoxy-4-trifluoromethylbenzoesyre 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoesyre 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)phenyl ester, (RR-SS)-4-chloro-2-hydroxybenzoesyre 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-methylbenzoesyre 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-methoxybenzoesyre 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)phenylester, (RR-SS)-2-hydroxy-5-nitrobenzoesyre 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)phenylester, (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hydroxybiphenyl-4-carboxylsyre 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)phenylester samt tilsvarende stereoisomere forbindelser, i hvert tilfælde disses tilsvarende derivater, især amider, ester eller ether, og i hvert tilfælde disses fysiologisk acceptable forbindelser, især disses salte og solvater, særligt foretrukket hydrochlorider.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen er især egnet til at forhindre misbruget af et opioidt aktivt stof valgt fra gruppen omfattende oxycodon, hydromorphon, , hydromorfon, morfin, tramadol og disses fysiologisk acceptable derivater eller forbindelser, fortrinsvis deres salte og solvater, fortrinsvis disses hydrochlorider.

Endvidere er indgivelsesformen ifølge opfindelsen især egnet til at forhindre et misbrug af et opioidt aktivt stof valgt fra gruppen omfattende (1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol, (2R, 3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexane-1,3-diol, (1R, 2R)-3-(2-dimethylaminonethylcyclohexyl)phenol, disses fysiologisk acceptable salte, fortrinsvis hydrochlorider, fysiologisk acceptable enantiomerer, stereoisomere, diastereomerer og racemater og disses fysiologisk acceptable derivater, fortrinsvis ether, ester eller amider.

Disse forbindelser eller deres fremstillingsmetoder er beskrevet i hhv. EP-A-693475 og EP-A-780369.

For at opnå den nødvendige brudstyrke for indgivelsesformen ifølge opfindelsen anvendes der mindst én syntetisk eller naturlig polymer (C) med en brudstyrke, som er målt i henhold til metoden beskrevet i den foreliggende ansøgning, på mindst 500 N. Foretrukket anvendes der til dette formål mindst én polymer valgt fra gruppen omfattende polyalkylenoxider, fortrinsvis poly-

methyleneoxid, polyethylenoxid, polypropylenoxid; polyethylen, polypropylen, polyvinylchlorid, polycarbonat, polystyren, polyacrylat, disses copolymerisater og blandinger af mindst to af de nævnte polymerer. Der foretrækkes højmolekulære, termoplastiske polyalkylenoxider. Der foretrækkes især højmolekulære polyethylenoxider med en molekylvægt på mindst 0,5 mio., fortrinsvis mindst 1 mio. til 15 mio., bestemt ved rheologiske målinger. Disse polymerer har en viskositet ved 25 °C på 4500 til 17600 cP, målt på en 5 vægt% vandig oplosning ved hjælp af et Brookfield viskosimeter, model RVF (spindel nr. 2/rotationshastighed 2 rpm), på 400 til 4000 cP, målt på en 2 vægt% vandig oplosning ved hjælp af det nævnte viskosimeter (spindel nr. 1 og 3/rotationshastighed 10 rpm) eller på 1650 til 10000 cP, målt på en 1 vægt% vandig oplosning ved hjælp af det nævnte viskosimeter (spindel nr. 2/rotationshastighed 2 rpm).

Polymererne foretrækkes anvendt som pulver. De kan oploses i vand.

Endvidere kan der derudover for at opnå den nødvendige brudstyrke hos indgivelsesformen ifølge opfindelsen anvendes mindst én naturlig eller syntetisk voks (D) med en brudstyrke, målt i henhold til metoden beskrevet i den foreliggende ansøgning, på mindst 500 N. Der foretrækkes vokserne med et blødgøringspunkt på mindst 60°C. Særligt foretrukket er carnaubavoks og bi-voks. Ganske særligt foretrukket er carnaubavoks. Carnaubavoks er en naturlig voks, som udvindes af bladene fra carnaubapalmen og har et blødgøringspunkt på mindst = 80°C. Ved en yderligere anvendelse af voksbestanddelene anvendes disse sammen med mindst én polymer (C) i sådanne mængder, at indgivelsesformen har en brudstyrke på mindst 500 N.

Fortrinsvis anvendes bestanddelen (C) i en mængde på 20 til 99,9 vægt%, særligt foretrukket på mindst 30 vægt%, ganske særligt foretrukket på mindst 40 vægt%, i forhold til indgivelsesformens samlede vægt.

Som hjælpestoffer (B) kan de sædvanlige hjælpestoffer anvendes, som er sædvanlige for formuleringen af faste indgivelsesformer. Fortrinsvis er dette blødgørere, såsom polyethylenglycol, hjælpemidler, som har indflydelse på frigivelsen af aktivt stof, fortrinsvis hydrofobe eller hydrofile, fortrinsvis hydrofile polymerer, ganske særligt foretrukket hydroxypropylmethylcellulose eller hydroxypropylcellulose, og/eller antioxidanter. Som antioxidanter er ascorbinsyre, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, salte af ascorbinsyre, mono-thioglycerin, phosphorsyre, vitamin C, E-vitamin og disses derivater, natrium-

bisulfit, særligt foretrukket butylhydroxytoluen (BHT) eller butylhydroxyanisol (BHA) og α -tocopherol egnede.

Antioxidanten anvendes fortrinsvis i mængder på 0,01 til 10 vægt%, fortrinsvis 0,03 til 5 vægt%, i forhold til indgivelsesformens samlede vægt.

5 Indgivelsesformerne ifølge opfindelsen udmærker sig ved, at de på grund af deres hårdhed ved hjælp af sædvanlige findelingsmidler, som står til rådighed for en misbruger, såsom morter og støder, ikke kan pulveriseres. Et oralt, parenteralt, især intravenøst eller nasalt misbrug er derved praktisk taget udelukket. Men med henblik på at forebygge ethvert muligt misbrug af
10 indgivelsesformerne ifølge opfindelsen kan indgivelsesformerne ifølge opfindelsen i en foretrukken udførelsesform som hjælpestoffer (B) indeholde yderligere midler, som vanskeliggør eller forhindrer et misbrug.

Således kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen, som er sikret mod misbrug, og som foruden et eller flere aktive stoffer med misbrugspotentiale,
15 mindst en hårdhedsdannende polymer (C) og evt. mindst en voks (D), yderligere omfatte mindst én af de følgende bestanddele (a)-(e) som hjælpestoffer (B):

- (a) mindst ét stof, som irriterer næse- og/eller svælgrummet,
- (b) mindst ét viskositetsforøgende middel, som i en ekstrakt, der er udvundet fra indgivelsesformen ved hjælp af en nødvendig minimumsmængde af en vandig væske, danner en gel, som fortrinsvis forbliver visuelt synlig, når den indføres i en yderligere mængde af en vandig væske,
- (c) mindst én antagonist mod hvert af de aktive stoffer med misbrugspotentiale,
- 25 (d) mindst ét brækmiddel.
- (e) mindst ét farvestof som frastødende middel
- (f) mindst ét bittert stof

Bestanddelene (a) til (f) er hver især for hver deres vedkommende derudover egnede til sikring af indgivelsesformen ifølge opfindelsen mod misbrug. Således er bestanddelen(e) (a) fortrinsvis egnede til sikring mod nasalt, oralt og/eller parenteralt, fortrinsvis intravenøst misbrug, bestanddelen (b) er fortrinsvis egnet mod parenteralt, særligt foretrukket intravenøst og/eller nasalt misbrug, bestanddelen (c) er fortrinsvis egnet mod nasalt og/eller parenteralt, særligt foretrukket intravenøst misbrug, bestanddelen (d) er fortrinsvis
30 egnet mod parenteralt, særligt foretrukket intravenøst og/eller oralt og/eller
35

nasalt misbrug, bestanddelen (e) er egnet som visuelt afskrækningsmiddel mod oralt eller parenteralt misbrug, og bestanddelen (f) er egnet mod oralt eller nasalt misbrug. Ved også ifølge opfindelsen at anvende mindst én af de ovenfor nævnte bestanddele er det lykkedes ved indgivelsesformer ifølge op-

5 findelsen at vanskeliggøre misbruget mere effektivt.

I en udførelsesform kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen også omfatte to eller flere af bestanddelene (a)-(f) i en kombination, fortrinsvis (a), (b) og evt. (c) og/eller (f) og/eller (e) eller (a), (b) og evt. (d) og/eller (f) og/eller (e).

10 I en yderligere udførelsesform kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen omfatte samtlige bestanddele (a)-(f).

Hvis indgivelsesformen ifølge opfindelsen mod misbrug omfatter bestanddelen (a), er der ved de stoffer, som irriterer næse- og/eller svælgrummet, ifølge opfindelsen tale om samtlige stoffer, som ved tilsvarende anvendelse via næse- og/eller svælgrummet fremkalder en reaktion fra kroppen, som enten er så ubehagelig for misbruger, at han ikke vil eller kan fortsætte anvendelsen fremover, f.eks. en svie, eller som på fysisk vis modvirker en optagelse af det pågældende aktive stof, f.eks. ved en forhøjet dannelsel af nasalt sekret eller en nysen. Disse stoffer, som sædvanligvis irriterer næse-
15 og/eller svælgrummet, kan også ved parenteral, især intravenøs anvendelse forårsage en meget ubehagelig følelse, såsom uudholdelige smerter, således
20 at misbruger ikke længere vil eller kan fortsætte indtagelsen.

Særligt egnede stoffer, som irriterer næse- og/eller svælgrummet, er sådanne stoffer, som forårsager en svie, en kløe, en trang til at nyse, en forhøjet sekretdannelse eller en kombination af mindst to af disse irritationer. Pågældende stoffer og de mængder af disse, som sædvanligvis skal anvendes, er kendt af fagmanden eller kan undersøges ved simple forsøg.
25

Det stof i bestanddelen (a), som irriterer næse- og/eller svælgrummet, er fortrinsvis baseret på et eller flere indholdsstoffer eller en eller flere plante-
30 dele i mindst ét sviende stof.

Relevante sviende stoffer kendes af fagmanden og beskrives eksempelvis i "Farmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" af Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbejdet oplæg, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, side 82 ff.

Ved indgivelsesenhed forstås en separat eller adskillelig doseringseenhed, såsom f.eks. en tablet eller en kapsel.

Fortrinsvis kan der til indgivelsesformen ifølge opfindelsen som bestanddel (a) tilsættes et eller flere indholdsstoffer fra mindst ét sviende stof valgt fra gruppen bestående af Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (paprika), Capsici Fructus acer (cayennepeber), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae Semen, Piperis nigri Fructus (peber), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma og Zingiberis Rhizoma, særligt foretrukket fra gruppen bestående af Capsici Fructus (paprika), Capsici Fructus acer (cayennepeber) og Piperis nigri Fructus (peber).

Ved indholdsstofferne fra de sviende stoffer drejer det sig foretrukket om o-methoxy(methyl)phenol-forbindelser, syreamid-forbindelser, sennepsolier eller sulfidforbindelser eller deraf afledte forbindelser.

Særligt foretrukket er mindst ét indholdsstof fra de sviende stoffer valgt fra gruppen bestående af myristicin, elemicin, isoeugenol, α-asaron, safrol, gingeroler, xanthorrhizol, capsaicinoider, fortrinsvis capsaicin, capsaicin-derivater, såsom N-vanillyl-9E-octadecenamid, dihydrocapsaicin, nordihydrocapsaicin, homocapsaicin, norcapsaicin, og nomorcapsaicin, piperin, fortrinsvis trans-piperin, glucosinolater, fortrinsvis på basis af ikke-flygtige sennepsolier, særligt foretrukket på basis af p-hydroxybenzylsennepsolie, methylmercapto-sennepsolie eller methylsulfonylsennepsolie, og forbindelser afledt af disse indholdsstoffer.

Fortrinsvis kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen indeholde plantede-
lene fra de pågældende sviende stoffer i en mængde på 0,01 til 30 vægt-%, særligt foretrukket 0,1 til 0,5 vægt-%, hver især i forhold til indgivelsesenhedens samlede vægt.

Hvis der anvendes et eller flere indholdsstoffer af pågældende sviende stoffer, udgør disses mængde i en indgivelsesehed ifølge opfindelsen foretrukket 0,001 til 0,005 vægt-% i forhold indgivelsesenhedens samlede vægt.

En yderligere mulighed for at forebygge misbrug ved indgivelsesformen ifølge opfindelsen består i at tilsætte mindst ét viskositetsforøgende middel som yderligere misbrugsforhindrende bestanddel (b) til indgivelsesformen, hvilket i en ekstrakt, der er udvundet fra indgivelsesformen ved hjælp af en

nødvendig minimumsmængde af en vandig væske, fortrinsvis som en vandig ekstrakt, som er udvundet fra indgivelsesformen, danner en gel, som næppe kan anvendes uden risici og fortrinsvis forbliver visuelt synlig, når den indføres i en yderligere mængde af en vandig væske.

5 Visuel synlighed i den foreliggende opfindelses forstand betyder, at den gel, som er dannet ved hjælp af en nødvendig minimumsmængde af vandig væske, og som indeholder det aktive stof, når den indføres, fortrinsvis ved hjælp af en injektionskanyle, i en yderligere mængde vandig væske på 37°C i det væsentlige forbliver uopløselig og sammenhængende og ikke på simpel 10 vis kan disperges således, at en parenteral, især intravenøs, risikofri administration er mulig. Fortrinsvis udgør varigheden af den visuelle synlighed mindst et minut, fortrins mindst 10 minutter.

Ekstraktets viskositetsforhøjelse fører til, at tilgængeligheden for en kanyle eller muligheden for at sprøjte ekstraktet ind gøres vanskelig eller sågar 15 umulig. Hvis gelen forbliver visuelt synlig, betyder dette, at den dannede gel ved indførslen i en yderligere mængde vandig væske, f.eks. ved indsprøjning i blod, først forbliver opretholdt i form af en vidtgående sammenhængende tråd, som ganske vist kan findeles i mindre brudstykker ved mekanisk indvirking, men ikke kan disperges eller sågar opløses således, at en parenteral, især intravenøs anvendelse er mulig uden risici. I kombination med 20 mindst én evt. tilstedeværende bestanddel (a) til (e) fører dette endvidere til en ubehagelig svie, opkastninger, dårlig smag og/eller til visuel afskrækkelse.

En intravenøs anvendelse af en pågældende gel vil derfor med stor sandsynlighed føre til tilstopning af kar, hvilket er forbundet med svære helbreddsmæssige skader for misbrugerne.

For at kontrollere om et viskositetsforøgende middel er egnet til anvendelse i indgivelsesformen ifølge opfindelsen som bestanddel (b), blandes det aktive stof med det viskositetsforøgende middel og suspenderes i 10 ml vand ved en temperatur på 25 °C. Hvis der herved danner sig en gel, som lever op 30 til de ovennævnte betingelser, er det pågældende viskositetsforøgende middel egnet til yderligere at forebygge eller forhindre et misbrug ved indgivelsesformerne ifølge opfindelsen.

Såfremt der til indgivelsesformen ifølge opfindelsen tilsættes bestanddelen (b), kan der fortrinsvis anvendes et eller flere viskositetsforøgende midler, 35 som er valgt fra gruppen omfattende mikrokrySTALLinsk cellulose med 11

vægt-% carboxymethylcellulosenatrium (Avicel® RC 591), carboxymethyl-cellulosenatrium (Bianose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, tylose C300 P®), polyacrylsyre (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), johannesbrødkerne-mel (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pektin, for-
5 trinsvis fra citrusfrugter eller æbler (Cesapectin® HM medium Rapid Set), voksmajsstivelse (C*gel 04201®), natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), guarkernemel (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenan (Frimul-sion D021®), karayagummi, gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Ga-laktomannan (Meyprogat 150®), tarakernemel (Polygum 43/1®), propylengly-
10 kolalginat (Protanal-Ester SD-LB®), natriumhyaluronat, tragant, taragummi (Vidogum SP 200®), fermenteret polysaccharid- Welan Gum (K1A96), xanthan-gummi (Xantural 180®). Xanthaner er særligt foretrukket. Betegnel-
serne angivet i parenteser er de handelsnavne, som de pågældende materia-
ler er markedsført. Sædvanligvis er en mængde på 0,1 til 20 vægt%, særligt
15 foretrukket 0,1 til 15 vægt-%, i forhold til indgivelsesformens samlede vægt,
af det/de nævnte viskositetsforøgende middel/midler tilstrækkeligt til at op-
fylde de ovenfor nævnte betingelser.

De viskositetsforøgende midler af bestanddel (b), hvis de er til stede, fo-religger i indgivelsesformen ifølge opfindelsen foretrukket i mængder på ≥ 5
20 mg pr. indgivelseenhed, dvs. pr. doseringseenhed.

I en særligt foretrukket udførelsesform for den foreliggende opfindelse anvendes der som bestanddel (b) sådanne viskositetsforøgende midler, som ved ekstraktion fra indgivelsesformen med den nødvendige minimumsmængde af vandig væske danner en gel, som indeslutter luftbobler. De således til-
25 vejebragte geler udmærker sig ved et uklart udseende, hvorved den potentielle misbruger derudover advares optisk og vil holde sig fra at anvende dem parenteralt.

Bestanddelen (C) kan også eventuelt tjene som yderligere viskositetsfor-øgende middel, som ved hjælp af en nødvendig minimumsmængde af en van-dig væske danner en gel.
30

Det er også muligt at formulere de viskositetsforøgende midler og de øvrige bestanddele i indgivelsesformen ifølge opfindelsen i en placering, der er rumligt adskilt fra hinanden.

Endvidere kan indgivelsesformerne ifølge opfindelsen til forebyggelse og
35 sikring mod misbrug omfatte bestanddelen (c), nemlig en eller flere antagoni-

ster mod det aktive stof eller de aktive stoffer med misbrugspotentiale, hvor mængden af antagonister fortrinsvis foreligger rumligt adskilt fra de øvrige bestanddele af indgivelsesformen ifølge opfindelsen og ikke har nogen virkning ved den tiltænkte anvendelse.

5 Egnede antagonister til forhindring af misbruget af de aktive stoffer kendes af fagmanden og kan foreligge i indgivelsesformen ifølge opfindelsen som sådanne eller i form af tilsvarende derivater, især ester eller ether, eller hver især i form af tilsvarende fysiologisk acceptable forbindelser, især i form af deres salte eller solvater.

10 Såfremt det i indgivelsesformen foreliggende aktive stof er et opioid, anvendes der som antagonist foretrukket en antagonist valgt fra gruppen omfattende naloxon, naltrexon, nalmefen, nalid, nalmexon, nalorphin eller naluphin, hver især evt. i form af en tilsvarende fysiologisk acceptabel forbindelse, især i form af en base, et salt eller et solvat. Fortrinsvis anvendes de tilsvarende 15 antagonister, såfremt der er påtænkt en udrustning med bestanddelen (c), i en mængde på ≥ 1 mg, særligt foretrukket i en mængde på 3 til 100 mg, ganske særligt foretrukket i en mængde på 5 til 50 mg pr. indgivelsesform, dvs. pr. doseringsenhed.

Hvis indgivelsesformen ifølge opfindelsen som aktivt stof har et stimulerende middel, er antagonistens foretrukket et neuroleptikum, fortrinsvis mindst en forbindelse valgt fra gruppen bestående af haloperidol, promethacin, fluphenazin, perphenazin, levomepromazin, thioridazin, perazin, chlorpromazin, chlorprothixin, zuclopentixol, flupentixol, prothipendyl, zotepin, benperidol, pipamperon melperon og bromperidol.

25 Fortrinsvis omfatter indgivelsesformen ifølge opfindelsen disse antagonister i en sædvanlig, af fagmanden kendt terapeutisk dosering, særligt foretrukket i en i forhold til den sædvanlige dosering dobbelt til tredobbelts mængde pr. doseringsenhed.

Hvis kombinationen til forebyggelse og sikring af indgivelsesformen ifølge opfindelsen mod misbrug omfatter bestanddelen (d), kan den omfatte mindst et brækmiddel, som fortrinsvis bør foreligge i en rumligt adskilt placering fra de øvrige bestanddele af indgivelsesformen ifølge opfindelsen og ved den tiltænkte anvendelse ikke udøver nogen virkning i kroppen.

30 Egnede brækmidler til at forhindre misbruget af et aktivt stof kendes af fagmanden og kan foreligge i indgivelsesformen ifølge opfindelsen som så-

danne eller i form af tilsvarende derivater, især ester eller ether, eller hver især i form af tilsvarende fysiologisk acceptable forbindelser, især i form af deres salte eller solvater.

I indgivelsesformen ifølge opfindelsen er der foretrukket tale om et
5 brækmiddel på basis af et eller flere indholdsstoffer af Radix Ipecacuanhae (brækrod), fortrinsvis på basis af indholdsstoffet emetin, således som det f.eks.

beskrives i "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" af Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbejdet oplæg, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982.

10 Fortrinsvis kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen som bestanddel (d) omfatte brækmidlet emetin, foretrukket i en mængde på ≥ 3 mg, særligt foretrukket ≥ 10 mg og ganske særligt foretrukket i en mængde på ≥ 20 mg pr. præparatform, dvs. doseringenhed.

15 Ligeledes foretrukket kan der som brækmiddel anvendes apomorphin i sikringen mod misbrug ifølge opfindelsen, fortrinsvis i en mængde på fortrinsvis ≥ 3 mg, særligt foretrukket ≥ 5 mg og ganske særligt foretrukket ≥ 7 mg pr. doseringenhed.

20 Såfremt indgivelsesformen ifølge opfindelsen indeholder bestanddelen (e) som yderligere misbrugshindrende hjælpestof, bliver der således på grund af anvendelsen af et sådant farvestof, især ved forsøg på at ekstrahere det aktive stof til en parenteral, fortrinsvis intravenøs, anvendelse, fremkaldt en stærk farvning af en pågældende vandig opløsning, hvilket kan føre til afskrækkelse af den potentielle misbruger. Også et oralt misbrug, som sædvanligvis indledes ved en vandig ekstraktion af det aktive stof, kan forhindres ved 25 hjælp af denne farvning. Egnede farvestoffer samt de mængder, som kræves til den nødvendige afskrækkesvirkning, kan ses i WO 03/015531, hvor den tilsvarende offentliggørelse skal gælde som en del af den foreliggende offentliggørelse og hermed indføres som reference.

30 Såfremt indgivelsesformen ifølge opfindelsen indeholder bestanddelen (f) som yderligere misbrugshindrende hjælpestof, forhindres der yderligere et oralt og/eller nasalt misbrug ved hjælp af denne tilsetning af mindst ét bittert stof på grund af den derved indtrædende smagsforringelse af indgivelsesformen.

35 Egnede bitre stoffer samt de mængder, der er effektive til anvendelsen, kan ses i US2003/0064099 A1, hvilken pågældende offentliggørelse skal gæl-

de som offentliggørelse af den foreliggende ansøgning og hermed indføres som henvisning. Fortrinsvis er aromaolier, fortrinsvis pebermynteolie, eukalyptusolie, olie fra bitre mandler, menthol, frugtaromastoffer, fortrinsvis aromastoffer fra citroner, appelsiner, lime, grapefrugt eller blandinger deraf, 5 og/eller denatoniumbenzoat (bitrex®) egnede som bitre stoffer. Denatoniumbenzoat er særligt foretrukket.

Den faste indgivelsesform ifølge opfindelsen er egnet til oral, vaginal eller rektal, fortrinsvis oral, indtagelse. Fortrinsvis er den ikke filmformet. Indgivelsesformen ifølge opfindelsen kan findes i multipartikulær form, fortrinsvis 10 i form af mikrotabletter, mikrokapsler, mikroperler, granulater, sfærcider, perler eller piller, eventuelt fyldt i kapsler eller presset til tabletter, fortrinsvis til oral indgivelse. De multipartikulære former udviser fortrinsvis en størrelse eller størrelsесfordeling i området fra 0,1 til 3 mm, særligt foretrukket i området fra 0,5 til 2 mm. Alt efter ønsket indgivelsesform anvendes eventuelt også 15 de øvrige hjælpstoffer (B) til formuleringen af indgivelsesformen.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen, som er sikret mod misbrug, fremstilles ved termoformning ved hjælp af en ekstruder, uden at der derved kan observeres en misfarvning af ekstrudatet.

For at undersøge omfanget af misfarvningen som følge af denne termoformning fastlægges først farvningen af blandingen af udgangsbestanddelene, som indgivelsesformen består af, uden tilsætning af en farvegivende bestanddel, såsom f.eks. farvepigment eller en selvfarvet bestanddel (f.eks. α-tocopherol). Denne sammensætning termoformes derefter ifølge opfindelsen, hvor samtlige fremgangsmådetrin inkl. afkølingen af ekstrudatet udføres under en 25 inertgasatmosfære. I sammenligning hermed fremstilles den samme sammensætning i henhold til den samme fremgangsmåde, men uden inertgasatmosfære. Farvningen bestemmes ud fra udgangssammensætningen af den ifølge opfindelsen fremstillede indgivelsesform og den til sammenligning fremstillede indgivelsesform. Fastlæggelsen sker ved hjælp af "Munsell Book of Colour" af Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, USA, udgave 1966. Hvis farvningen af den ifølge opfindelsen termoformede indgivelsesform har 30 en farvning med identifikationsnr. N 9,5/højst dog en farvning med identifikationsnr. 5Y 9/1, klassificeres termoformningen som en termoformning "uden misfarvning". Hvis indgivelsesformen har en farvning med identifikationsnr.

5Y 9/2 eller mere, bestemt i henhold til Munsell Book of Colour, klassificeres termoformningen som en termoformning "med misfarvning".

Overraskende har de faste indgivelsesformer ifølge opfindelsen, som er sikret mod misbrug, ingen misfarvning, som kan klassificeres i henhold til den 5 ovenstående klassificering, hvis den samlede fremstillingsmetode udføres under en inertgasatmosfære, fortrinsvis under en nitrogenatmosfære ved hjælp af en ekstruder til termoformgivning.

Et yderligere aspekt af den foreliggende opfindelse er derfor en fremgangsmåde til fremstilling indgivelsesformerne sikret mod misbrug ifølge op 10 findelsen, hvilken er kendtegnet ved, at man

- z) blander bestanddelene (A), (B), (C) og den eventuelt tilstedeværende bestanddel (D) samt iblander de eventuelt tilstedeværende bestanddele a) til f) eller, om nødvendigt, blander dem separat under anvendelse af bestanddeilen (C) og eventuelt (D),
- 15 y) opvarmer den resulterende blanding eller de resulterende blandinger i en ekstruder i det mindste indtil bestanddelens (C) blødgøringspunkt og ekstruderer den under kraftpåvirkning igennem ekstruderens udgangsåbning,
- x) isolerer det endnu plastiske ekstrudat og former det til indgivelsesformen eller
- 20 w) former det afkølede og evt. genopvarmede isolerede ekstrudat til indgivelsesformen,
 - hvor fremgangsmådetrinnene y) og x) og evt. fremgangsmådetrinnene z) og w) udføres under inertgasatmosfære, fortrinsvis nitrogenatmosfære.

Blandingen af bestanddeleene ifølge fremgangsmådetrin z) kan ligeledes 25 udføres allerede i ekstruderen.

Blandingen af bestanddelene (A), (B), (C) og evt. (D) samt de evt. tilstedeværende yderligere bestanddele (a) - (f) og evt. bestanddelene (C) og den evt. tilstedeværende bestanddel (D) kan også evt. udføres i et blandingsapparat, der er kendt af en fagmand. Blandingsapparatet kan eksempelvis 30 være en valseblander, en rysteblander, en skæreblander eller en tvangsblander.

Fortrinsvis bliver bestanddelen (C) og den eventuelt tilstedeværende bestanddel (D) inden opblandingen ifølge opfindelsen forsynet med en antioxidtant. Dette kan ske ved at blande de to bestanddele (C) og antioxidanten, 35 fortrinsvis idet antioxidanten opløses eller suspenderes i et let flygtigt opløs-

ningsmiddel, og denne opløsning eller suspension blandes homogent med bestanddelen (C) og den eventuelt tilstede værende bestanddel (D), og opløsningsmidlet fjernes ved tørring, fortrinsvis under inertgasatmosfære.

Til fremstilling af indgivelsesformerne ifølge opfindelsen, som indeholder 5 underenhederne med yderligere misbrugshindrende eller -vanskeliggørende hjælpestoffer, kan blandingerne coekstruderes i henhold til z) eller ekstruderes separat.

I hvert tilfælde bliver den eller de, fortrinsvis smelteflydende blandinger, som er opvarmet i ekstruderen, indtil i det mindste bestanddelen (C) har nået 10 blødgøringspunktet, ekstruderet ud af ekstruderen igennem en dyse med mindst en boring.

Fortrinsvis anvendes der til udførelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen sædvanlige ekstrudere, særligt foretrukket sneglekstrudere, som er udstyret med en eller med to snegle.

15 Fortrinsvis har ekstruderen mindst to temperaturzoner, hvor opvarmningen af blandingen til i det mindste blødgøringspunktet for bestanddelen (C) finder sted i den første zone, som slutter sig til en indtræknings- og evt. blandingszone. Blandingens gennemstrømning ligger fortrinsvis ved 2,0 kg til 8,0 kg/time.

20 Efter opvarmning til i det mindste blødgøringspunktet for bestanddelen (C) bliver den smelte blanding transporteret ved hjælp af sneglene, bliver yderligere homogeniseret, komprimeret eller gjort kompakt, således at den umiddelbart inden den kommer ud af ekstruderdysen har et minimumstryk på 5 bar, fortrinsvis mindst 10 bar, og ekstruderes igennem dysen som ekstruderingsstrenge eller ekstruderingsstrenge, alt efter hvor mange borer dysen har. Dysegeometrien eller borerne geometri kan vælges frit. Således kan dysen eller borerne have et rundt, aflangt eller ovalt tværsnit, hvor det runde tværsnit fortrinsvis har en diameter på 0,1 mm til 15 mm, det aflange tværsnit fortrinsvis foreligger med en maksimal længdetilpasning på 21 mm 25 og en tværudvidelse på 10 mm. Fortrinsvis har dysen eller borerne et rundt tværsnit. Beklædningen af den ifølge opfindelsen anvendte ekstruder kan være opvarmet eller afkølet. Den tilsvarende temperering, dvs. opvarmning eller afkøling, retter sig efter, at den blanding, der skal ekstruderes, i det mindste har en gennemsnitstemperatur (produkttemperatur) svarende til 30 blødgøringstemperaturen for bestanddelen (C) og ikke overstiger en tempera- 35

tur, ved hvilken det aktive stof med misbrugspotentiale, der skal forarbejdes, kan tage skade. Fortrinsvis indstilles temperaturen af den blanding, der skal ekstruderes, til under 180 °C, fortrinsvis til under 150 °C, men mindst til blødgøringstemperaturen for bestanddelen (C).

5 Efter ekstruderingen af den smelte blanding og eventuelt afkølingen af den ekstruderede streng eller de ekstruderede strenge sker der fortrinsvis en isolering af ekstrudaterne. Denne isolering kan fortrinsvis udføres ved at skære ekstrudaterne over ved hjælp af medløbende eller roterende knive, vandstråleskæreapparater, tråde, klinger eller ved hjælp af laserskæring.

10 Det er ikke nødvendigt med en inertgasatmosfære til en mellemtagring eller sluttagring af det evt. isolerede ekstrudat eller slutformen af indgivelsesformen ifølge opfindelsen.

Det isolerede ekstrudat kan presses til pellets eller til tabletter med sædvanlige metoder for at give indgivelsesformen en slutform. Det er dog også muligt at lade være med at isolere det strengformede ekstrudat og ved hjælp af modløbende kalandervalser, som på deres rundtgående kappe har overfor liggende fordybninger, at forme det til slutformen, fortrinsvis til en tablet, og finde denne ved hjælp af sædvanlige metoder.

Hvis det eventuelt isolerede ekstrudat ikke straks skal formes til slutformen, men skal afkøles med henblik på lagring, skal der efter lagringen sørges for en inertgasatmosfære, fortrinsvis en nitrogenatmosfære, som ved en opvarmning af det lagrede ekstrudat skal overholdes indtil plastificeringen og den endelige formgivning til indgivelsesformen.

Kraftpåvirkningen i ekstruderen af den i det mindste plastificerede blanding indstilles ved styring af transportindretningens omdrejningshastighed i ekstruderen og dennes geometri og ved dimensioneringen af udgangsåbnningen således, at det nødvendige tryk opbygges i ekstruderen fortrinsvis inden den umiddelbare ekstrudering af den plastificerede blanding. Ved simple forsøg kan der fastlægges de nødvendige ekstruderingsparametre, som fører til en indgivelsesform med en brudstyrke på mindst 500 N.

I en yderligere foretrukket udførelsesform foreligger indgivelsesformen ifølge opfindelsen i form af en tablet, en kapsel eller i form af et oralt osmotisk terapeutisk system (OROS), fortrinsvis når mindst én yderligere misbrugshindrende bestanddel (a) – (f) forekommer.

Såfremt bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f) forekommer i indgivelsesformen ifølge opfindelsen, skal man være opmærksom på, at den er formuleret således eller doseret så lavt, at der ved den tiltænkte anvendelse af indgivelsesformen praktisk taget ikke kan forekomme nogen begrænsende
5 virkning for patienten eller for virkningen af det aktive stof.

Hvis indgivelsesformen ifølge opfindelsen indeholder bestanddelen (d) og/eller (f), skal doseringen vælges således, at der ved den tiltænkte orale anvendelse ikke fremkalder nogen negativ virkning. Hvis den påtænkte dose-
10 ring imidlertid overskrides ved et misbrug, fremkalder der kvalme, opkastningsfornemmelser eller en dårlig smag. Den pågældende mængde af bestanddelen (d) og/eller (f), som stadig tolereres af patienten ved den tiltænkte orale anvendelse, kan undersøges af en fagmand ved simple forforsøg.

Hvis bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f) imidlertid anvendes til sikring af indgivelsesformen uafhængigt af den praktisk talt ikke mulige pul-
15 veriserbarhed af indgivelsesformen ifølge opfindelsen, bør disse bestanddele fortrinsvis anvendes i en så høj dosering, at de ved en anvendelse af indgivelsesformen ved misbrug fremkalder en stærk negativ virkning hos misbrugeren. Dette lykkes fortrinsvis ved hjælp af en rumlig adskillelse af mindst det aktive stof eller de aktive stoffer fra bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller
20 (f), hvorved det aktive stof eller de aktive stoffer foreligger i mindst én underenhed (X), og bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f) foreligger i mindst én underenhed (Y), og hvor bestanddelene (c), (d) og (f) ved den tiltænkte anvendelse af indgivelsesformen ved indtagelse og/eller i kroppen ikke udøver
25 deres virkning, og de øvrige formuleringsbestanddele, navnlig bestanddelen (C) og eventuelt (D), er identiske.

Hvis indgivelsesformen ifølge opfindelsen omfatter mindst 2 af bestanddelene (c) og henholdsvis (d) eller (f), kan disse i hvert tilfælde foreligger i den samme eller i forskellige underenheder (Y). Fortrinsvis foreligger, såfremt de forekommer, alle bestanddele (c) og (d) og (f) i én og samme underenhed
30 (Y).

Underenheder i den foreliggende opfindelses forstand er faste formuleringer, som i hvert tilfælde ud over sædvanlige hjælpestoffer, der er kendt af en fagmand, indeholder det aktive stof/de aktive stoffer, mindst én polymer (C) og den eventuelt forekommende bestanddel (D) og eventuelt mindst én af
35 de eventuelt forekommende bestanddele (a) og/eller (b) og/eller (e) og i

hvert tilfælde mindst én polymer (C) og eventuelt (D) og antagonisten/antagonisterne og/eller brækmidlet(brækmidlerne) og/eller bestanddelen (e) og/eller bestanddelen (f) og eventuelt mindst én af de eventuelt forekommende bestanddele (a) og/eller (b). Derved skal man være opmærksom
5 på, at hver af de nævnte underenheder formuleres efter de ovenstående fremgangsmåder.

En væsentlig fordel ved den særskilte formulering af de aktive stoffer fra bestanddelene (c) henholdsvis (d) henholdsvis (f) i underenheder (X) og (Y) i indgivelsesformen ifølge opfindelsen består i, at bestanddelene (c) og/eller (d)
10 og/eller (f) ved deres tiltænkte anvendelse praktisk talt ikke frigives ved indtagelse og/eller i kroppen, eller kun frigives i så små mængder, at de ikke har nogen negativ indvirkning på patienten eller resultatet af terapien, eller ved passagen igennem patientens krop kun afgives på sådanne frigivelsessteder,
15 hvor der ikke forekommer en resorption, som er tilstrækkelig for deres virkning. Fortrinsvis bliver bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f) praktisk talt ikke frigivet i patientens krop ved den tiltænkte anvendelse af indgivelsesformen, eller de bemærkes ikke af patienten.

Fagmanden er klar over, at disse ovenfor nævnte betingelser kan variere afhængigt af de pågældende benyttede bestanddele (c), (d) og/eller (f) samt
20 af formuleringen af underenhederne eller indgivelsesformen. Den formulering, som er optimal for den pågældende indgivelsesform, kan undersøges ved hjælp af simple forforsøg. Det er afgørende, at de respektive underenheder indeholder polymeren (C) og eventuelt bestanddelen (D) og formuleres på den ovenfor angivne måde.

25 Skulle det mod forventning lykkes misbrugerne at finde en sådan indgivelsesform ifølge opfindelsen, hvilken omfatter bestanddelene (c) og/eller (e) og/eller (d) og/eller (f), i underenheder (Y) med henblik på indtagelse af det aktive stof ved misbrug og opnå et pulver, som ekstraheres med et egnet ekstraktionsmiddel, opnås der ud over det aktive stof også bestanddelen (c)
30 og/eller (e) og/eller (f) og/eller (d) i en form, hvor den ikke på simpel vis kan adskilles fra det aktive stof, således at den ved anvendelse af den manipulerede indgivelsesform, især ved oral og/eller parenteral indgivelse, udøver sin virkning ved indtagelse og/eller i kroppen og derudover fremkalder en negativ virkning svarende til bestanddelen (c) og/eller (d) og/eller (f) hos misbruge-

ren, eller han afskrækkes af farvningen ved forsøg på at ekstrahere det aktive stof, og misbruget af indgivelsesformen bliver således forhindret.

Formuleringen af en indgivelsesform ifølge opfindelsen, hvor en rumlig adskillelse af det aktive stof eller de aktive stoffer fra bestanddelene (c), (d) 5 og/eller (e) er sket fortrinsvis ved hjælp af formulering i forskellige underenheder, kan tilvejebringes på talrige måder, hvorved de pågældende underenheder i indgivelsesformen ifølge opfindelsen hver især kan foreligg i en hvilken som helst rumlig placering i forhold til hinanden, hvis de overfor nævnte betingelser for frigivelse af bestandelene (c) og/eller (d) er opfyldt.

10 Fagmanden er klar over, at de(n) eventuelt også foreliggende bestanddel(e) (a) og/eller (b) fortrinsvis kan være formuleret i såvel de pågældende underenheder (X) og (Y) som i form af selvstændige underenheder svarende til (X) og (Y) i indgivelsesformen ifølge opfindelsen, lå længe sikringen af indgivelsesformen mod misbrug og også frigivelsen af det aktive stof ved den til- 15 tænkte anvendelse ikke påvirkes negativt som følge af formuleringsmåden, og at polymeren (C) og eventuelt (D) formuleres med, og formuleringen gen-nemføres ifølge den ovenfor stående fremgangsmåde til at tilvejebringe den nødvendige hårdhed.

I en foretrukket udførelsesform for indgivelsesformen ifølge opfindelsen 20 foreligger underenhederne (X) og (Y) i multipartikulær form, hvor mikro-tabletter, mikrokapsler, mikroperler, granulater, sfæroider, perler eller piller er foretrukket, og der vælges den samme form, dvs. udformning, for såvel underenheden (X) som (Y), således at det ikke er muligt at separere underenhederne (X) og (Y), f.eks. ved mekanisk udvælgelse. De multipartikulære 25 former udviser fortrinsvis en størrelse i området fra 0,1 til 3 mm, fortrinsvis 0,5 til 2 mm.

Underenhederne (X) og (Y) i multipartikulær form kan også fortrinsvis 30 fyldes i en kapsel eller presses til en tablet, hvor de pågældende endelige formuleringer tilvejebringes på en sådan måde, at underenhederne (X) og (Y) også opretholdes i den resulterende indgivelsesform.

De pågældende multipartikulære underenheder (X) og (Y) med identisk formgivning skal heller ikke kunne skelnes fra hinanden visuelt, således at de ikke vil kunne adskilles fra hinanden af misbruger ved en simpel sortering. Dette kan eksempelvis garanteres ved at påføre identiske overtræk, som ud 35 over denne ligestillingsfunktion også kan overtage andre funktioner, som

f.eks. forsinket frigivelse af ét eller flere aktive stoffer eller ved at sørge for, at de pågældende underenheder er modstandsdygtige over for mavesyre.

De multipartikulære underenheder kan også være formuleret som en op-slemning eller en suspension i farmaceutisk acceptable suspensionsmedier
5 som oral indgivelsesform.

I en yderligere foretrukken udførelsesform for den foreliggende opfindelse er underenhederne (X) og (Y) til hver en tid ordnet lagdelt i forhold til hinanden.

Foretrukket er til dette formål de lagdelte underenheder (X) og (Y) i indgivelsesformen ifølge opfindelsen ordnet vertikalt eller horisontalt i forhold til hinanden, hvor der til hver en tid også kan forelægge én eller flere lagdelte underenheder (X) og én eller flere lagdelte underenheder (Y) i indgivelsesformen, således at der ud over de foretrukne lagrækkefølger (X)-(Y) respektive (X)-(Y)-(X) kan være tale om vilkårlige andre lagrækkefølger i betragtning,
10 eventuelt i kombination med lag indeholdende bestanddelene (a) og/eller (b).

Ligeledes foretrækkes der en indgivelsesform ifølge opfindelsen, hvor underenheden (Y) danner en kerne, som er fuldstændig omgivet af underenheden (X), hvor der mellem disse lag kan forefindes et adskillelseslag (Z). En tilsvarende opbygning er fortrinsvis også egnede til de ovennævnte multipartikulære former, hvor således begge underenheder (X) og (Y) samt et eventuelt forekommende adskillelseslag (Z), som skal leve op til hårdhedskravet ifølge opfindelsen, er formuleret i én og samme multipartikulære form. I en yderligere foretrukket udførelsesform for indgivelsesformen ifølge opfindelsen danner underenheden (X) en kerne, der er omgivet af underenheden (Y), hvor
20 sidstnævnte omfatter mindst én kanal, der fører fra kernen til overfladen af indgivelsesformen.

Mellem et lag af underenheden (X) og et lag af underenheden (Y) kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen omfatte ét eller flere, fortrinsvis ét, eventuelt kvældbart adskillelseslag (Z) med henblik på den rumlige adskillelse af
30 underenheden (X) fra (Y).

Såfremt indgivelsesformen ifølge opfindelsen omfatter lagdelte underenheder (X) og (Y) såvel som et eventuelt forekommende adskillelseslag (Z) i en mindst delvist vertikal eller horizontal placering, foreligger den fortrinsvis i form af en tablet eller et laminat.

Herved kan den frie overflade af underenheden (Y) fuldstændigt og eventuelt mindst en del af den frie overflade af underenheden/underenhederne (X) og eventuelt mindst en del af den frie overflade af de evt. tilstedeværende adskillelseslag (Z) i en særlig foretrukket udførelsesform være
5 overtrukket med mindst ét barrierelag (Z'), der forhindrer frigivelse af bestanddelen (c) og/eller (e) og/eller (d) og/eller (f). Også barrierelaget (Z') skal opfylde hårdhedsforudsætningerne ifølge opfindelsen.

Der foretrækkes ligeledes især en udførelsesform for indgivelsesformen ifølge opfindelsen, hvilken omfatter en vertikal eller horisontal placering af lagene af underenhederne (X) og (Y) og mindst ét derimellem anbragt push-lag (p) samt eventuelt et adskillelseslag (Z), hvori samtlige frie overflader af lagopbygningen, der består af underenhederne (X) og (Y), push-laget og det eventuelt forekommende adskillelseslag (Z), er udstyret med et semipermeabelt overtræk (E), som er gennemtrængeligt for et frigivelsesmedium, dvs.
10 sædvanligvis en fysiologisk væske, og i det væsentlige er uigennemtrængeligt for det aktive stof og for bestanddelen (c) og/eller (d) og/eller (f), og hvor
15 dette overtræk (E) omfatter mindst én åbning i området af underenheden (X) til frigivelse af det aktive stof.

En tilsvarende udførelsesform er kendt af fagmanden eksempelvis under betegnelsen oralt osmotisk terapeutisk system (OROS), ligesom han kender egnede materialer og fremgangsmåder til deres fremstilling, bl.a. fra US 4,612,008, US 4,765,989 og US 4,783,337.

I en yderligere foretrukket udførelsesform har underenheden (X) i indgivelsesformen ifølge opfindelsen form af en tablet, hvis mellemstykke og eventuelt én af de to grundflader er dækket af et barrierelag (Z'), der indeholder bestanddelen (c) og/eller (d) og/eller (f).

Fagmanden er klar over, at de hjælpestoffer i underenheden/underenhederne (X) og (Y) samt evt. i det/de tilstedeværende adskillelseslag (Z) og/eller barrierelaget/barrierelagene (Z'), der anvendes ved formuleringen af indgivelsesformen ifølge opfindelsen, varierer afhængigt af deres placering i indgivelsesformen ifølge opfindelsen, anvendelsesmåden samt afhængigt af det pågældende aktive stof i de evt. tilstedeværende bestanddele (a) og/eller (b) og/eller (e) og bestanddelen (c) og/eller (d) og/eller (f). De materialer, som har de pågældende nødvendige egenskaber, er kendt af en fagmand.

Hvis frigivelsen af bestanddelen (c) og/eller (d) og/eller (f) fra underenheden (Y) i indgivelsesformen ifølge opfindelsen forhindres ved hjælp af en indkapsling, fortrinsvis et barrierelag, kan underenheden bestå af sædvanlige materialer, der kendes af fagmanden, hvis den indeholder mindst én polymer

5 (C) og eventuelt (D) for at opfylde hårdhedsbetingelsen i indgivelsesformen ifølge opfindelsen.

Hvis der ikke forefindes noget pågældende barrierelag (Z') til at forhindre frigivelsen af bestanddelen (c) og/eller (d) og/eller (f), skal materialerne til underenhederne vælges således, at en frigivelse af den pågældende bestanddel (c) og/eller (d) praktisk talt er udelukket fra underenheden (Y).

Foretrukket kan der til dette formål anvendes de nedenfor anførte materialer, som også er egnede til opbygningen af barrierelaget.

Foretrukne materialer er sådanne, som er valgt fra gruppen omfattende alkylcelluloser, hydroxyalkylcelluloser, glucaner, skleroglucaner, mannaner, 15 xanthaner, copolymerer af poly[bis(p-carboxyphenoxy)propan og sebacinsyre, fortrinsvis i et molforhold på 20:80 (markedsført under betegnelsen Polifeprosan 20®), carboxymethylcelluloser, celluloseethere, celluloseestere, nitrocelluloser, polymerer på basis af (meth)acrylsyre samt deres estere, polyamider, polycarbonater, polyalkylener, polyalkylenglykoler, polyalkylenoxider, poly-20 alkylenterephthalater, polyvinylalkoholer, polyvinylether, polyvinylestere, halogenerede polyvinyler, polyglykofider, polysiloxaner samt polyurethaner og deres copolymerer.

Særligt egnede materialer kan være valgt fra gruppen omfattende methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethyl-25 cellulose, hydroxybutylmethylcellulose, celluloseacetat, cellulosepropionat (med lav, mellem eller høj molekylvægt), celluloseacetatpropionat, cellulose-acetatbutyrat, celluloseacetatphtalat, carboxymethylcellulose, cellulosetriacetat, sodiumcellulosulfat, polymethylmethacrylat, polyethylmethacrylat, polybutylmethacrylat, polyisobutylmethacrylat, polyhexylmethacrylat, polyiso-30 decylmethacrylat, polytaurylmethacrylat, polyphenylmethacrylat, polymethyl-acrylat, polyisopropylacrylat, polyisobutylacrylat, polyoctatdecylacrylat, polyethylen, polyethylen med lav densitet, polyethylen med høj densitet, polypropylen, polyethylenglykol, polyethylenoxid, polyethylenterephthalat, polyvinylalkohol, polyvinylisobutylether, polyvinylacetat og polyvinylchlorid.

Særligt egnede copolymerer kan være valgt fra gruppen omfattende copolymerer af butylmethacrylat og isobutylmethacrylat, copolymerer af methylvinylether og maleinsyre med en forhøjet molekylvægt, copolymerer af methylvinylether og maleinsyremonoethylester, copolymerer af methylvinylether og maleinsyreanhydrid samt copolymerer af vinylalkohol og vinylacetat.

Yderligere materialer, som er særligt egnede til formuleringen af barrierelaget, er stivelsesfyldt polycaprolacton (WO98/20073), alifatiske polyesteramider (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), alifatiske og aromatiske polyesterurethaner (DE 19822979), polyhydroxyalkanoater, især polyhydroxybutyrater, polyhydroxyvaleriater), casein (DE 4 309 528), polylactider og copolylactider (EP 0 980 894 A1).

Eventuelt kan de ovenfor nævnte materialer være blandet med yderlige sædvanlige hjælpestoffer, der er kendt af en fagmand, fortrinsvis valgt fra gruppen omfattende blødgørende midler, smøremidler, antioxidanter, som f.eks. glycerinmonostearat, halvsyntetiske triglyceridderivater, halvsyntetiske glycerider, hydreret ricinusolie, glycerinpalmítostearat, glycerinbehenat, polyvinylpyrrolidon, gelatine, magnesiumstearat, stearinsyre, natriumstearat, talcum, natriumbenzoat, borsyre og kolloid silica, fedtsyrer, substituerede triglycerider, glycerider, polyoxyalkylenglykoler, polyalkylenglykoler og deres derivater.

Hvis indgivelsesformen ifølge opfindelsen omfatter et adskillelseslag (Z'), kan dette ligesom den ikke indsluttede underenhed (Y) fortrinsvis bestå af materialerne beskrevet ovenfor for barrierelaget. Fagmanden er klar over, at frigivelsen af henholdsvis det aktive stof og bestanddelen (c) og/eller (d) fra den pågældende underenhed også kan styres via tykkelsen af adskillelseslaget.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen udviser en kontrolleret frigivelse af det aktive stof. Den er i den forbindelse egnet til en indgivelse til patienter 2x dagligt.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen kan omfatte ét eller flere aktive stoffer med misbrugspotentiale i det mindste delvist i en depotform i øvrigt, hvor forsinkelsen kan tilvejebringes ved hjælp af sædvanlige materialer og fremgangsmåder, som er kendt af fagmanden, eksempelvis ved hjælp af indlejring af det aktive stof i en depotmatrix eller ved anbringelse af ét eller flere forsinkende overtræk. Frigivelsen af aktive stoffer skal dog være styret såle-

des, at de ovenfor nævnte betingelser altid er opfyldt, f.eks. at det aktive stof eller de aktive stoffer ved den tiltænkte anvendelse af indgivelsesformen praktisk talt frigives fuldstændigt, før den eventuelt tilstedeværende bestanddel (c) og/eller (d) kan udøve en begrænsende virkning. Desuden må der ved 5 tilsætningen af forsinkende materialer ikke ske nogen negativ påvirkning af den nødvendige hårdhed.

Den kontrollerede frigivelse fra indgivelsesformen ifølge opfindelsen til-
vejebringes fortrinsvis ved indlejring af det aktive stof i en matrix. Hjælpestof-
ferne, som tjener som matrixmaterialer, kontrollerer frigivelsen af aktive stof-
10 fer. Matrixmaterialer kan eksempelvis være hydrofile, geldannende materia-
ler, hvorfra frigivelsen af aktive stoffer hovedsageligt finder sted ved diffusion,
eller de kan være hydrofobe materialer, hvorfra frigivelsen af aktive stoffer
hovedsageligt finder sted ved diffusion igennem porer i matrixen.

Som matrixmaterialer kan der anvendes fysiologisk acceptable, hydrofile
15 materialer, som kendes af fagmanden. Fortrinsvis anvendes der som hydrofile
matrixmaterialer polymerer, særligt foretrukket celluloseether, celluloseester
og/eller acrylresin. Ganske særligt foretrukket anvendes der som matrixmate-
rialer ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose,
hydroxymethylcellulose, poly(meth)acrylsyre og/eller deres derivater, såsom
20 deres salte, amider eller estere.

Ligeledes foretrækkes der matrixmaterialer fra hydrofobe materialer, så-
som hydrofobe polymerer, vokser, fedter, langkædede fedtsyrer, fedtalkoholer
eller tilsvarende estere eller ethere eller blandinger deraf. Særligt foretrukket
anvendes der som hydrofobe materialer mono- eller diglycerider af C12-C30-
25 fedtsyrer og/eller C12-C30-fedtalkoholer og/eller vokser eller deres blandin-
ger.

Det er også muligt at anvende blandinger af de ovenfor nævnte hydrofile
og hydrofobe materialer som matrixmaterialer.

Endvidere kan også bestanddelene (C) og den eventuelt tilstedeværende
30 bestanddel (D), som tjener til at tilvejebringe den ifølge opfindelsen nødven-
dige brudstyrke på mindst 500 N, allerede tjene som yderligere matrixmateri-
aler.

Hvis indgivelsesformen ifølge opfindelsen er tiltænkt orale anvendelser,
kan den fortrinsvis også omfatte et overtræk, der er modstandsdygtigt over
35 for mavesyre, hvilket opløser sig afhængigt af pH-værdien i frigivelsesmiljøet.

Ved hjælp af dette overtræk kan det opnås, at indgivelsesformen ifølge opfindelsen passerer uopløst gennem maveregionen, og det aktive stof først frigives i tarmregionen. Fortrinsvis opløser det mavesyreresistente overtræk sig ved en pH-værdi på mellem 5 og 7,5.

5 Tilsvarende materialer og fremgangsmåder til forsinkelse af aktive stof-
fer samt til påførsel af mavesyrtolerante overtræk kendes af fagmanden ek-
sempelvis fra "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manu-
facturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Ma-
terials" af Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Ger-
10 hart, 1. oplæg, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

Fremgangsmåde til bestemmelse af brudstyrken

For at kontrollere, om et materiale kan anvendes som bestanddel (C) el-
ler (D), presses materialet til en tablet med en diameter på 10 mm og en høj-
15 de på 5 mm med en Kraft på 150 N, ved en temperatur svarende til mindst
blødgøringspunktet for polymereren og bestemmes ved hjælp af et TLC-
diagram for materialet. Med således fremstillede tabletter bestemmes brud-
styrken ifølge metoden til bestemmelse af tablets brudstyrke, offentliggjort
i Europäisches Arzneibuch, 1997, side 143, 144, metode nr. 2.9.8 under an-
20 vendelse af det nedenfor angivne apparatur. Som apparatur til målingen be-
nyttes en Zwick materialetestmaskine, „Zwick Z 2.5“, materialetestmaskine
Fmax 2,5 kN med en tværvej på max. 1150 mm, der skal indstilles ved en
opbygning ved hjælp af en søjle og en spindel, et frit arbejdsrum bagtil på
100 mm og en testhastighed, som kan indstilles til mellem 0,1 og 800
25 mm/min., og software: testControl. Til målingen benyttes et trykstempel med
justerbare indsætser og en cylinder (diameter 10 mm), en belastningstrans-
ducer, Fmax. 1 kN, diameter 8 mm, klasse 0,5 fra 10 N, klasse 1 fra 2 N iføl-
ge ISO 7500-1, med producent-prøvningscertifikat M ifølge DIN 55350-18
30 (Zwick-bruttokraft Fmax 1,45 kN) (alle apparater fra firmaet Zwick GmbH &
Co. KG, Ulm, Tyskland) med katalognr. BTC-FR 2.5 TH. D09 for testmaskinen,
katalognr. BTC-LC 0050N. P01 for belastningstransduceren, katalognr. BO
70000 S06 for centerindretningen.

Fig. 1 viser målingen af brudstyrken af en tablet, især den dertil anvendte justeringsindretning (6) for tabletten (4) før og i løbet af målingen. Til det
35 formål fastsættes tabletten (4) mellem den øvre trykplade (1) og den nedre

trykplade (3) for den ikke viste indretning til påførelse af belastning ved hjælp af to todelte fastspændingsindretninger, som bliver fast forbundet (ikke vist) med den henholdsvis øvre og nedre trykplade efter indstilling af den afstand (5), som er nødvendig for optagelse og centrering af den tablet, der skal måles. Til indstilling af afstanden (5) kan de todelte fastspændingsindretninger bevæges horisontalt henholdsvis udad eller indad på den trykplade, som de er anbragt på.

Tabletterne karakteriseres også som brudsikre ved en bestemt kraftpåvirkning, ved hvilken der ikke kan konstateres nogen brud, omend der eventuelt har fundet en plastisk deformering af tabletten sted som følge af kraftpåvirkningen.

Ved de tilvejebragte indgivelsesformer ifølge opfindelsen bestemmes brudstyrken i henhold til den angivne målemetode, hvor indgivelsesformer, der afviger fra tabletter, ligeledes efterprøves.

I det følgende vil opfindelsen blive forklaret nærmere med eksempler. Disse forklaringer tjener blot som eksempler og begrænser ikke den generelle tanke med opfindelsen.

Eksempel 1:

20

Bestanddele	Pr. tablet	Samlet tilsætning
Tramadolhydrochlorid	100,0 mg	1495,0 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	167,8 mg	2508,6 g
Hydroxypropylmethylcellulose 100 000 m Pas	33,5 mg	500,8 g
Polyethylenglycol (PEG 6000)	33,5 mg	500,8 g
Butylhydroxytoluen (BHT)	0,2 mg	3,0 g
Samlet vægt	335,0 mg	5008,2 g

Den angivne BHT-mængde blev opløst i ethanol (96 %), således at man opnåede en 7,7% (m/m) ethanolsk opløsning. Denne blev først blandet med 150 g polyethylenoxid i en lynblander i 30 minutter og derefter tilsat den re-

sterende mængde polyethylenoxid og igen omrørt i 30 minutter. Massen blev tørret ved 40 °C 12 h.

Alle yderligere bestanddele blev tilsat og blandet i en fritfaldblander i 15 minutter. Pulverblandingen blev doseret i en ekstruder.

5 Til ekstruderingen blev der anvendt en dobbeltsneglekstruder fra firmaet Leistritz (Nürnberg) af typen Micro 27 GL 40 D, spindeldiameter 18 mm. Der blev anvendt snegle med stumpe snegleender, hvor den indvendige sekskant ved enden af sneglene var lukket med en kappe. Som dyse tjener en runddyse, som kan opvarmes og har en diameter på 8 mm. Den samlede fremgangsmåde blev udført under en N₂-atmosfære.

10

Til ekstruderingen blev der valgt følgende parametre:

sneglenes omdrejningstal:	100 o/min
gennemstrømning:	4 kg/h
produkttemperatur:	125 °C
kappetemperatur	120 °C

15

Det stadig varme ekstrudat blev afkølet under en nitrogenatmosfære. Den afkølede streng blev udformet til biplane tabletter.

Tabletternes brudstyrke blev bestemt i henhold til den angivne metode. Ved en kraftpåvirkning på 500 N skete der ingen brud. Tabletteerne kunne 20 hverken findeles med en hammer eller ved hjælp af morter og støder.

Farvningen af den afkølede streng eller de af denne udformede 10 tabletter blev bestemt ved hjælp af MUNSELL BOOK OF COLOUR med N 9,5/, således at den ifølge opfindelsen fremstillede fremgangsmåde ikke udviste nogen farvning som følge af termoformningen ved hjælp af en ekstruder.

P A T E N T K R A V

1. Indgivelsesform, som er sikret mod misbrug, og som er termoformet ved ekstrudering uden misfarvning, hvilken indgivelsesform foruden et eller flere aktive stoffer med misbrugspotentiale (A) samt evt. fysiologisk acceptable hjælpestoffer (B) indeholder mindst én syntetisk eller naturlig polymer (C) og evt. mindst én voks (D), hvor bestanddelen(e) (C) og evt. (D) foreligger i sådanne mængder, at indgivelsesformen har en brudstyrke på mindst 500 N.
- 5 2. Indgivelsesform ifølge krav 1, kendtegnet ved, at den foreligger i form af en tablet.
- 10 3. Indgivelsesform ifølge krav 1 eller 2, kendtegnet ved, at den som polymer (C) indeholder mindst én polymer valgt fra gruppen omfattende polyethylenoxid, polymethylenoxid, polypropylenoxid, polyethylen, polypropylen, polyvinylchlorid, polycarbonat, polystyren, polyacrylat, copolymerisater og blandinger heraf, fortrinsvis polyethylenoxid.
- 15 4. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 3, kendtegnet ved, at polyethylenoxidet (C) har en molekylvægt på mindst 0,5 mio.
- 5 5. Indgivelsesform ifølge krav 4, kendtegnet ved, at molekylvægten af polyethylenoxidet (C) er mindst 1 mio.
- 20 6. Indgivelsesform ifølge krav 5, kendtegnet ved, at molekylvægten af polyethylenoxidet (C) er 1-15 mio.
7. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 6, kendtegnet ved, at den som voks (D) indeholder mindst én naturlig, halvsyntetisk eller syntetisk voks med et blødgøringspunkt på mindst 60°C.
- 25 8. Indgivelsesform ifølge krav 7, kendtegnet ved, at voksen (D) er carnaubavoks eller bivoks.
9. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 8, kendtegnet ved, at det aktive stof (A) er mindst ét aktivt stof valgt fra gruppen omfattende opioider, beroligende midler, stimulerende midler, 30 barbiturater og yderligere rusmidler.
10. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 9, kendtegnet ved, at den derudover omfatter mindst én af de følgende bestanddele a) - f):
 - (a) mindst ét stof, som irriterer næse- og/eller svælgrummet,

(b) mindst ét viskositetsforøgende middel, som i en ekstrakt, der er udvundet fra indgivelsesformen ved hjælp af en nødvendig minimumsmængde af en vandig væske, danner en gel, som fortrinsvis forbliver visuelt synlig, når den indføres i en yderligere mængde af en vandig væske,

5 (c) mindst én antagonist for det aktive stof eller de aktive stoffer med misbrugspotentiale,

 (d) mindst ét brækmiddel,

 (e) mindst ét farvestof som frastødende middel,

 (f) mindst ét bittert stof.

10 11. Indgivelsesform ifølge krav 10, kendtegnet ved, at bestanddelen (b) er mindst ét viskositetsforøgende middel valgt fra gruppen omfattende mikrokristallinsk cellulose med 11 vægt-% carboxymethylcellulosenatrium (Avicel® RC 591), carboxymethylcellulosenatrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsyre (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), johannesbrødkernemel (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pektin fra citrusfrugter eller æbler (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), voksmajsstivelse (C*gel 04201®), natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), guarkernemel (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenan (Frimulsion D021®), karayagummi, gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galaktomannan (Meyprogat 150®), tarakernemel (Polygum 43/1®), propyleriglykoalginat (Protanaester SD-LB®), æblepektin, natriumhyaluronat, tragant, taragummi (Vidogum SP 200®), fermenteret polysaccharid- Welan Gum (K1 A96) og xanthangummi (Xantural 180®).

12. Indgivelsesform ifølge krav 10 eller 11, kendtegnet ved, at bestanddelen (c) er mindst én opioid-antagonist valgt fra gruppen omfattende naloxon, naltrexon, nalmefen, nalid, nalmexon, nalorphin, naluphin og en tilsvarende fysiologisk acceptabel forbindelse, især en base, et salt eller solvat.

25 13. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 12, kendtegnet ved, at den indeholder mindst ét aktivt stof i det mindste delvist i depotform.

30 14. Indgivelsesform ifølge krav 13, kendtegnet ved, at hvert af de aktive stoffer med misbrugspotentiale (A) foreligger i en depotmatriks.

35 15. Indgivelsesform ifølge krav 13, kendtegnet ved, at bestanddelen (C) og/eller den eventuelt tilstedeværende bestanddel (D) også tjener som depotmatriksmateriale.

16. Fremgangsmåde til fremstilling af en indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 15, kendtegnet ved, at man

- z) blander bestanddelene (A), (B), (C) og den eventuelt tilstedeværende bestanddel (D) samt iblander de evt. tilstedeværende bestanddele (a) til (f)

5 eller, om nødvendigt, blander dem separat ved tilsætning af bestanddelen (C) og eventuelt (D),

- y) opvarmer den resulterende blanding eller de resulterende blandinger i en ekstruder i det mindste indtil bestanddelens (C) blødgøringspunkt og eks-truderer den under kraftpåvirkning igennem ekstruderens udgangsåbning,

10 x) isolerer det endnu plastiske ekstrudat og former det til indgivelses-formen eller

- w) former det afkølede og evt. genopvarmede, isolerede ekstrudat til indgivelsesformen,

hvor fremgangsmådetrinnene y) og x) og evt. fremgangsmådetrinnene

15 z) og w) udføres under inertgasatmosfære.

17. Fremgangsmåde ifølge krav 16, kendtegnet ved, at blandin-gen af bestanddelene ifølge z) allerede sker i ekstruderen under inertgas-atmosfære.

18. Fremgangsmåde ifølge krav 16 eller 17, kendtegnet ved, at

20 blandingerne ifølge z) coekstruderes eller ekstruderes separat.

19. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 16 til 18, kendtegnet ved, at blandingen eller blandingerne ifølge z) ekstrude-res igennem en dyse med mindst én boring.

20. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 16 til 19,

25 kendtegnet ved, at der til udførelsen anvendes en dobbeltsnegl-ekstruder.

21. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 16 til 20, kendtegnet ved, at ekstrudatet isoleres ved afhugning.

22. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 16 til 21,

30 kendtegnet ved, at ekstrudatet er strengformet og formes og isoleres ved hjælp af modsatløbende kalandervalser, som har overfor liggende fordyb-ninger på deres rundtgående kappe.

23. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 16 til 21,

kendtegnet ved, at det isolerede ekstrudat pelleteres eller presses til

35 tabletter.

24. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 16 til 23, kendtegnet ved, at der anvendes nitrogen som inertgasatmosfære.

25. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 15, hvilken opnås i henhold til fremgangsmåder ifølge et hvilket som helst af kravene
5 16 til 24.

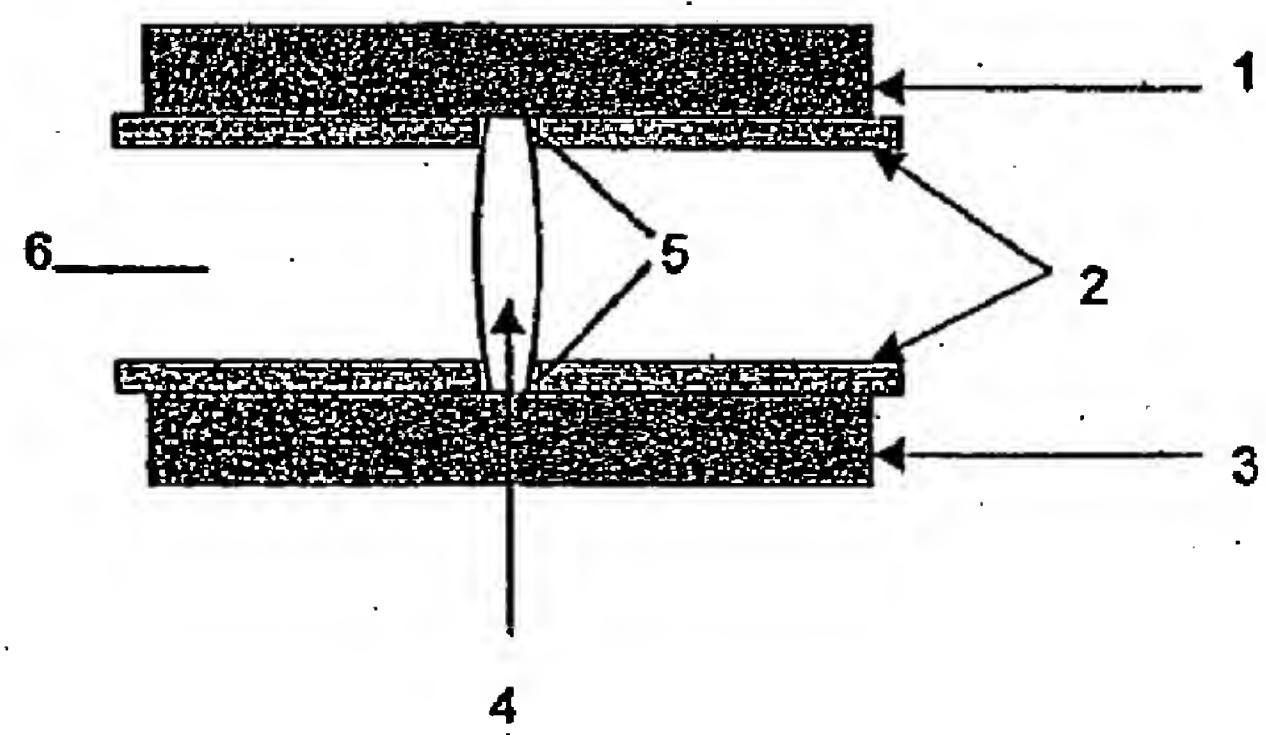


Fig. 1